

Indomethacin製劑의 溶出速度增加를 위한 Solvent Deposition Method의 利用

具 永 順 · 許 鎮 旭

梨花女子大學 藥學大學

Enhancement of Dissolution Rates of Indomethacin Solvent Deposited on Excipients by Solvent Deposition Method

Young Soon Ku and Jin Wook Huh

(Received July 20, 1982)

To evaluate the pharmaceutical aspects of solvent deposition method where drug is solvent deposited on the surface of excipients, a study has been made on dissolution characteristics of indomethacin solvent deposited on lactose and potato starch.

In a solvent deposition system, the drug-to-excipient ratio and kind of excipient effect much on dissolution rates of indomethacin.

The experimental results are as follows:

- 1) Lactose was shown to be superior to potato starch as excipients in indomethacin solvent deposited.
- 2) Total amount of indomethacin dissolved from solvent deposition systems at 30 minutes were enhanced about 5 to 23 times compared with that of pure indomethacin.
- 3) Increased dissolution amount of indomethacin from the solvent deposition systems were observed to be alike in the systems where the drug-to-excipient weight ratios were 1 : 5, 1 : 7 and 1 : 10.

生體에 投與된 藥劑는 吸收過程을 거쳐 體循環血에 들어감으로서 그 藥效를 發現하게 된다. 投與된 藥劑가 難溶性藥物인 경우 특히 그 溶解도가 0.1%이하인 경우에는 그 藥劑의 溶出速度가 律速段階로 된다. 따라서 難溶性藥物의 溶出速度 및 溶解도는 藥劑의 製劑設計에 있어서 주요 研究課題로 되어왔다.

Noyes-Whitney와 Nernst^{1,2)}에서 表現되고 있는 바와같이 溶出速度를 調節하는 여러 物理化學的인 因子는 條件들을 변경하거나 또는 可溶性鹽, polymorphs, 水和物이나 溶媒和化合物, molecular complexes, 共融物과 solid solution 등의 方法들을 이용하여 溶出速度를

College of Pharmacy, Ewha Womans University

變化시킬 수 있다.

Sekiguchi와 Obi등⁹⁾이 sulfathiazole같은 難溶性藥物과 藥理的으로 不活性인 urea로써 eutectic mixture를 만들어 溶出速度와 吸收速度를 증가시킨 이래 Goldberg⁴⁻⁸⁾ 등은 이 eutectic mixture에 관한 solid solution의 剩點에 대해서 상세한 理論的 研究結果를 내놓았고 Tachibana 등⁹⁾은 수용성 polymer인 polyvinylpyrrolidone (PVP)을 사용하여 β -carotene의 水溶性 colloidal dispersion을 만들기 위한 方法을 보고하였다.

Mayersohn과 Gibaldi¹⁰⁾는 griseofulvin을 solvent method로써 PVP에 분산시켰을 때 溶出速度가 증가하는 것을 증명하였고 Simonelli 등^{11,12)}은 drug-PVP solid solution의 溶出速度가 증가하는 mechanism을 검토하였다.

Chiou와 Riegelman^{13,15)}은 사람과 동물에서 polyethylene glycol 6000을 carrier로써 쓴 griseofulvin이 빠르게 그리고 거의 완전히 吸收된것에 관해서 발표하므로써 solid dispersion technique의 重要性이 강조되었다.

溶出速度를 증가시키는 또 하나의 方法은 solvent deposition method로써 solvent deposition system (SDS)은 難溶性 醫藥品을 solvent中에서 matrix의 表面에 沈着시키는 固形製劑이다. SDS는 matrix表面에 醫藥品을 deposition 시키는데 사용한 溶媒를 단순히 증발시키므로써 얻을 수 있다.

Termansen¹⁶⁾이 methyltestosterone의 linguets 製劑를 만드는데 이 方法을 사용하여 만족할만한 吸收를 하는 微粒子の methyltestosterone을 얻었으며 이는 生物藥劑學的 견지에서 매우 重要하다.

또 Monkhouse 등^{17,18)}은 醫藥品을 微粉화된 吸着劑의 表面에 分散시키면 molecular micrionization을 할 수 있고 빠른 溶出을 얻을 수 있다고 하면서 "minuscular form"이라는 용어를 소개하였다.

Johansen 등²⁴⁾은 digoxin 錠(250 μ g)의 SD preparation은 溶出速度를 증가시켰다고하였다.

著者は 酸性에서 不溶性이며 消化管에서 容易하게 吸收되나 製劑의 粒子形態에 따라 吸收에 차이가 있는 indomethacin의 溶出速度의 증진에 관한 연구에서 solvent deposition method를 利用한 研究報告가 없어 이 方法을 利用한 indomethacin의 溶出速度增加, solvent deposition system과 市販 indomethacin capsule劑와의 溶出速度比較에서 얻은 知見을 報告하는 바이다.

實驗 및 方法

試藥—indomethacin (USP XX), lactose (KP IV), potato starch (特級)

機器—dissolution tester (Erweka type DT), dissolution testing system (Beckmann), spectrophotometer (Beckmann, DU-2)

Solvent Deposition System의 調製—indomethacin과 賦形劑로서 lactose 및 potato starch를 사용하여 主藥과 賦形劑와의 重量比를 각각 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 및 1:10으로 취하여 적당한 용량의 비이커에 indomethacin을 넣고 약 80°C의 水浴上에서 一定量(主藥의 約 5倍量)의 acetone에 용해시킨후 이 용액을 부형제에다 계속 교반하면서 少量씩 加하고 다음에 常溫에서 계속 교반하면서 용매를 날려 보낸다. Lactose 및 starch는 100 mesh체 (149 μ m)를 통과한 것을 사용하였고 또한 용매를 완전히 휘발시킨 indomethacin-solvent deposited

(SD-IM)은 60 mesh~80 mesh (250 μ m~177 μ m)를 통과한 크기의 試料만을 사용하였다.

試料中에 함유된 Indomethacin의 定量—indomethacin 100mg을 정밀히 달아 무수에 탄올에 녹여 10 γ , 20 γ , 30 γ , 40 γ , 및 50 γ /ml의 농도로 한 후 321nm¹⁹⁾에서 吸光度를 測定하여 檢量曲線式

$$Y = 0.01648x + 0.0262 \text{ 를 얻었다.}$$

Dissolution Test—檢量曲線 : pH 7.2 인산완충액—물(1:4 v/v)의 混液을 溶媒로 하여 indomethacin 100mg을 정밀히 달아 10 γ , 20 γ , 30 γ , 40 γ 및 50 γ /ml의 농도로 한 후 321nm에서 吸光度를 測定하여 檢量曲線式

$$Y = 0.01822x + 0.0152 \text{ 를 얻었다.}$$

實驗方法 : USP XX 同轉 basket method²⁰⁾를 준용하였다. 회전속도는 100 rpm으로 하고 dissolution medium은 ① pH 7.2 인산완충액과 물의 混液(1:4v/v), ② 정제수(pH 5.5), ③ pH 4.2 완충액과 물의 混液(1:4v/v)을 使用하였고 medium의 量은 900ml로 하였다.

Indomethacin 50mg 相當量의 SD-IM을 정확히 평량하여 basket에 넣고 液温은 37 \pm 0.2 $^{\circ}$ C를 유지하였다.

SD-IM으로 부티의 indomethacin의 溶出量은 1분, 2분, 3분, 5분, 8분, 10분, 15분, 20분 25분 및 30분에 각각 4.0ml의 檢液을 取하여 millipore filter(pore size 0.45 μ m)로 여과하여 321nm에서 吸光度를 測定하였다. 採取한 檢液대신에 곧 새로운 溶出溶媒를 補充하였다.

市販製品の 溶出速度測定—5個 市販製品인 indomethacin capsule의 內容藥物을 정밀하게 취하여 前記한 dissolution test의 實驗方法에 따라 indomethacin을 定量하였다.

結果 및 考察

SD-IM의 각 試料中에 함유된 indomethacin의 含量은 測定結果 Table I과 같았다.

Figure 1a, 1b, 1c, 1d는 indomethacin을 약 5배의 acetone속에서 lactose 및 starch의 表面에 沈着시킨 試料(SDS)의 代表的인 것 몇개의 scanning electron micrographs이다. Indomethacin(Figure 1a)은 보다 작은 微粉末의 부착이 있을 뿐으로 表面은 平滑하나 SDS중의 indomethacin은 starch system(Figure 1c, 1d)에서는 indomethacin의 針狀結晶이 表面에 沈着되어 있는 것을 쉽게 알 수 있고 lactose system(figure 1b)에서는 starch system과는 달리 表面에 거친 crystal이 응집되어 糖衣를 입힌층같이 나타나 있는 것을 볼 수 있어

Table I—Content of Indomethacin in Solvent Deposited Preparations of Indomethacin Deposited from Acetone Solvent

Excipients	Drng-to-Excipient Ratio				
	1:2	1:3	1:5	1:7	1:10
Lactose	37.73%	28.88%	17.88%	12.08%	8.64%
Starch	35.17%	32.75%	19.48%	14.09%	12.12%

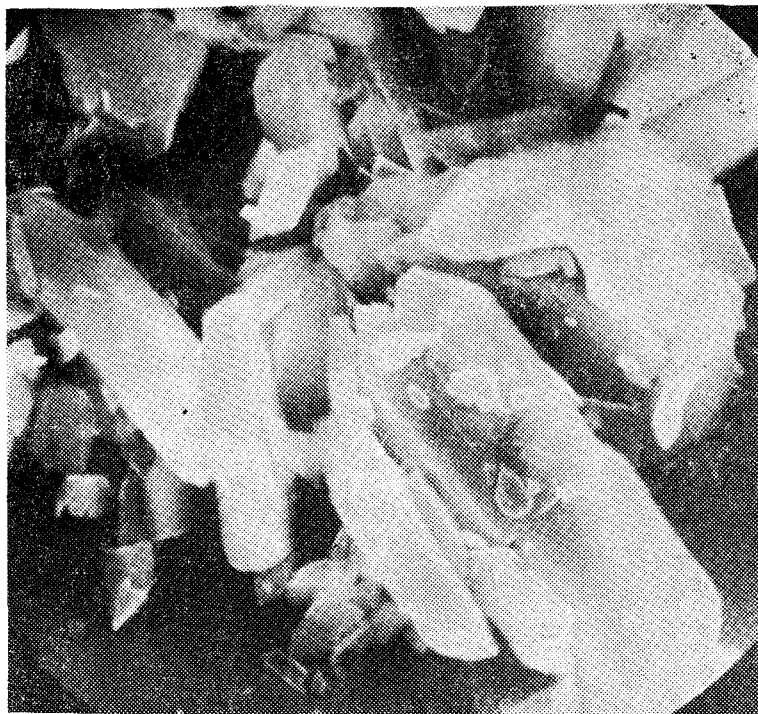


Figure 1a—Scanning electron micrographs of indomethacin powder (2000X).

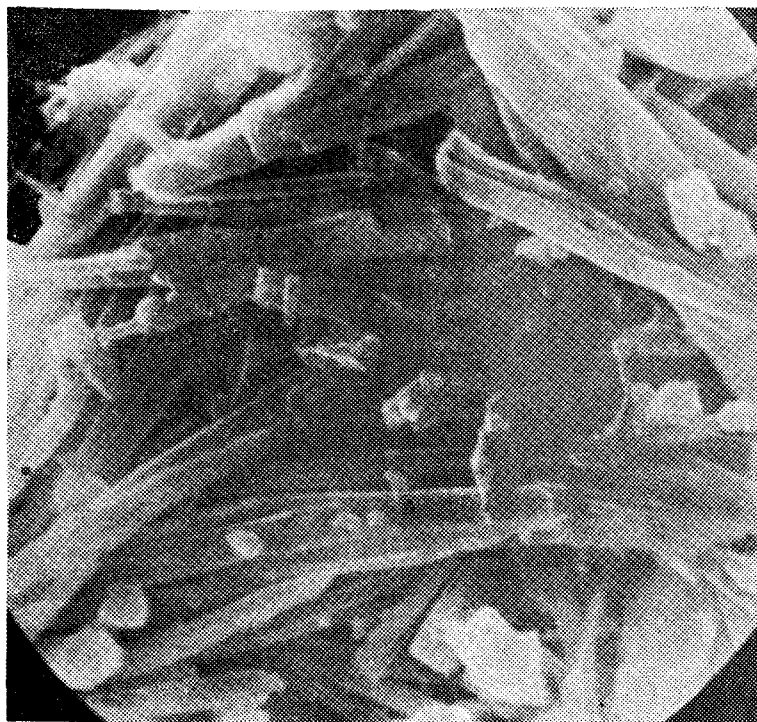


Figure 1b—Scanning electron micrographs of SD preparations of indomethacin-to-lactose ratio=1 : 3 (3000X).

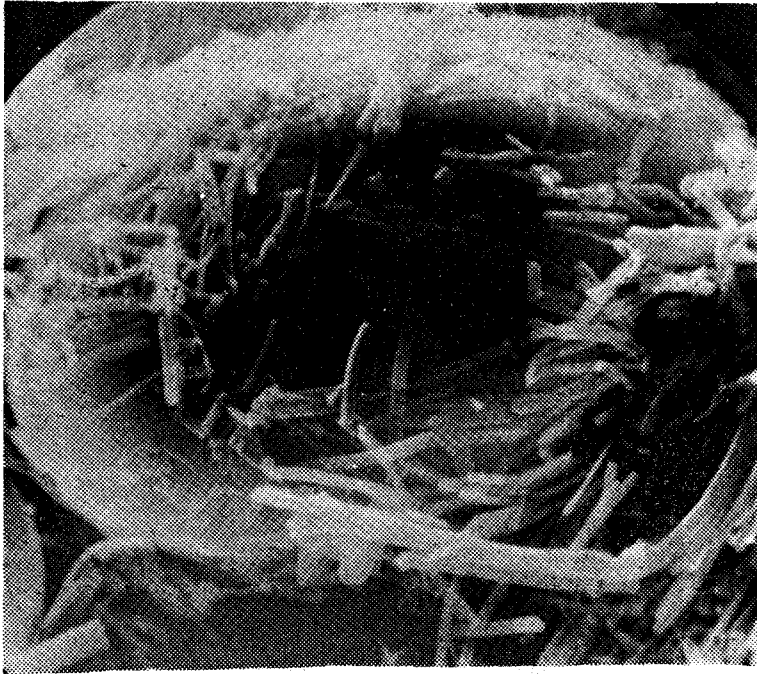


Figure 1c—Scanning electron micrographs of SD preparations of indomethacin-to-potato starch ratio=1 : 7 (2000X).

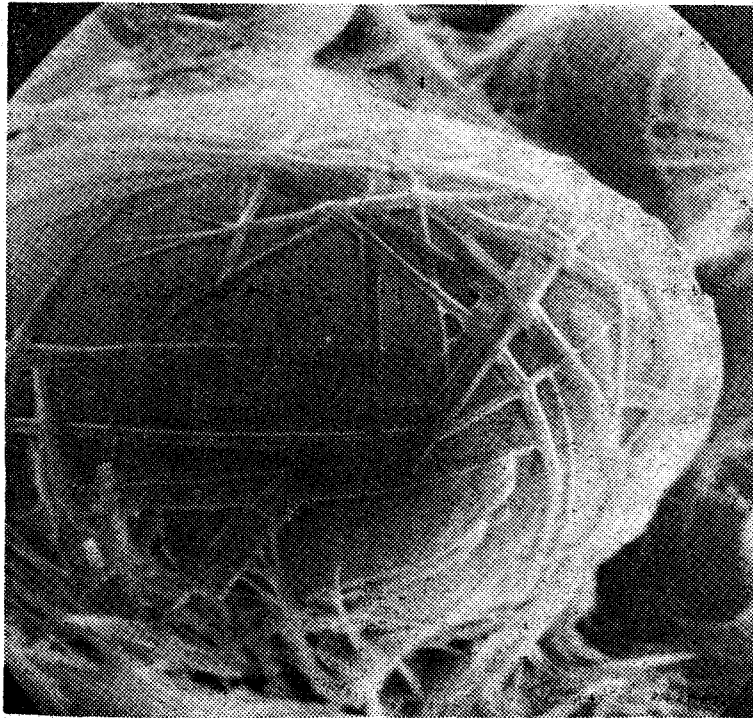


Figure 1d—Scanning electron micrographs of SD preparations of indomethacin-to-potato starch ratio=1 : 3 (4000X).

서賦形劑의相違에 따라外觀의 현저한 着를 관찰할 수 있었다. 이것은賦形劑의物理的 거동이 다르기 때문이다. 또 indomethacin 함량이 증가할 수록 針狀結晶도 많아지고 있다.

Figure 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 는 indomethacin과 lactose 및 starch 1:2, 1:3, 1:5, 1:7, 1:10의 重量比로 하여 만든 SDS를 pH 7.2, 經제수(pH 약 5.5) 및 pH 4.2의 溶出溶媒에서의 溶出速度의 變化를 plot한 것이다.

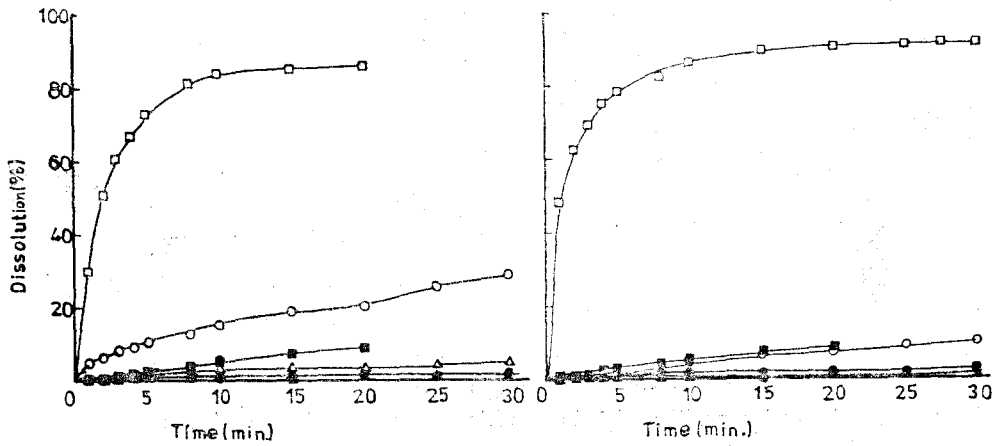


Figure 2a—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in various dissolution medium (drug-to-excipient ratio = 1 : 2). Key : □, SD-IM in PH 7.2 ; ○, SD-IM in H₂O ; △, SD-IM in pH 4.2 ; ■, control in pH 7.2 ; ●, control in H₂O ; ▲, control in pH 4.2. All experiments were carried out in triplicate.

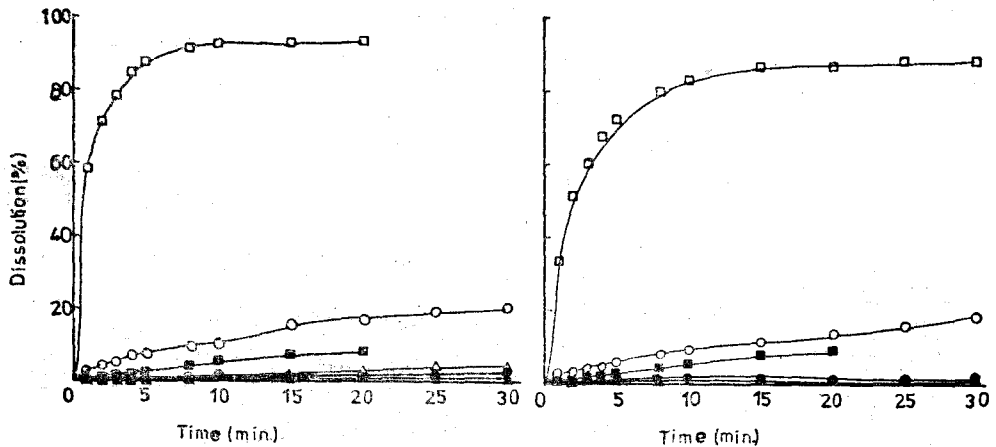


Figure 2b—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in various dissolution medium (drug-to-excipient ratio = 1 : 3). Key: □, SD-IM in pH 7.2 ; ○, SD-IM in H₂O ; △, SD-IM in pH 4.2 ; ■, control in pH 7.2 ; ●, control in H₂O ; ▲, control in pH 4.2. All experiments were carried out in triplicate.

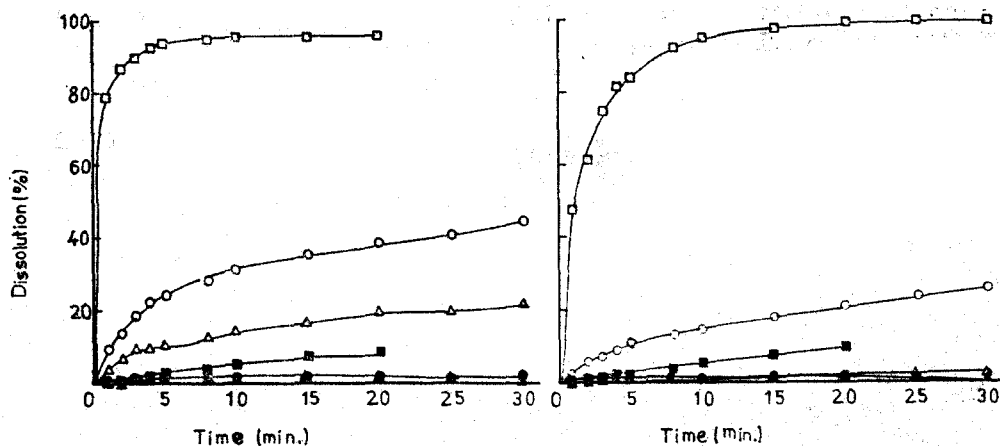


Figure 2c—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in various dissolution medium (drug-to-excipient ratio = 1:5). Key: \square , SD-IM in pH 7.2; \circ , SD-IM in H₂O; \triangle , SD-IM in pH 4.2; \blacksquare , control in pH 7.2; \bullet , control in H₂O; \blacktriangle , control in pH 4.2. All experiments were carried out in triplicate.

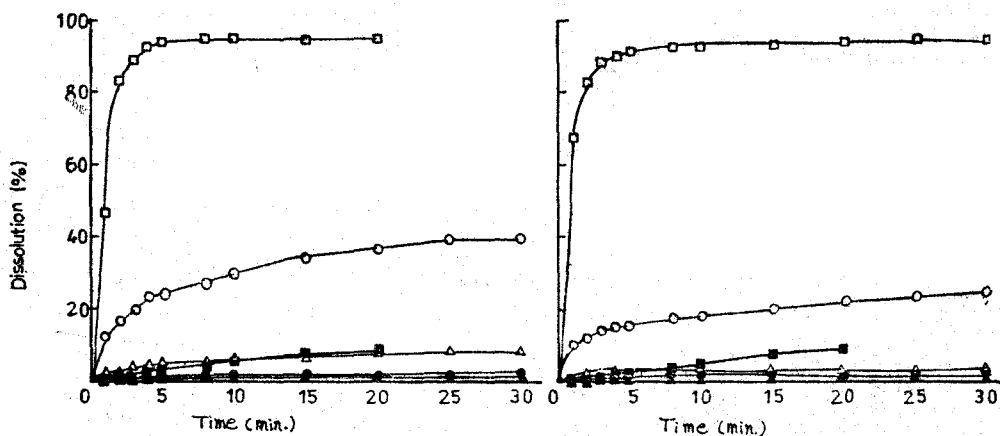


Figure 2d—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in various dissolution medium (drug-to-excipient ratio = 1:7). Key: \square , SD-IM in pH 7.2; \circ , SD-IM in H₂O; \triangle , SD-IM in pH 4.2; \blacksquare , control in pH 7.2; \bullet , control in H₂O; \blacktriangle , control in pH 4.2. All experiments were carried out in triplicate.

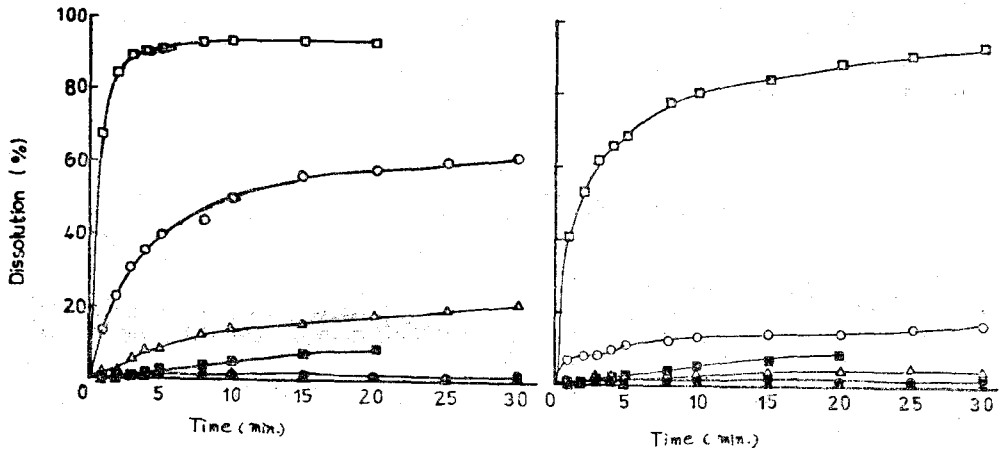


Figure 2e—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in various dissolution medium (drug-to-exciptient ratio =1:10). Key: □, SD-IM in pH 7.2; ○, SD-IM in H₂O; △, SD-IM in pH 4.2; ■, control in pH 7.2; ●, control in H₂O; ▲, control in pH 4.2. All experiments were carried out in triplicate.

SDS는 basket에서 끈 網을 벗어나지만 indomethacin 沈着量이 증가하면 쉽게 basket을 빠져나가지 못하는 것이 관찰되었다. pH 7.2에서는 starch system과 lactose system 모두 indomethacin과 賦形劑와의 比에 관계없이 같은 pattern으로서 10分內에 80% 以上이 溶出되며 lactose system에서는 H₂O와 pH 4.2의 溶出溶媒에서는 1:10, 1:7, 1:5, 1:3 1:2로 lactose의 量이 감소함에 따라 溶出速度도 減少하는 것을 볼 수 있다.

Figure 3a, 3b, 3c에서 우선 관찰할 수 있는 것은 溶出溶媒가 물과 pH 4.2에서 lactose system은 starch system보다 溶出量이 많고 賦形劑의 影響이 큰 것을 볼 수 있다. 이것은 lactose가 水溶性 賦形劑이므로 溶出하는 동안의 indomethacin의 溶出有效面積이 물에 溶解하지 않는 starch를 賦形劑로 했을때보다 크기 때문인 것으로 思料된다.

Table II에서 볼 수 있는 바와 같이 solvent deposition의 影響을 30分때의 lactose system에서의 總溶出量으로 비교해보면 pH 7.2에서는 모든 比에서 pure indomethacin의 約 10倍였고 溶出溶媒로써 물을 사용했을 때는 1:2, 1:3의 比에서는 約 10倍였으나 1:5에서 約 18倍, 1:7에서 約 16倍였고 1:10에서는 約 25倍의 溶出量이었다. 또 pH 4.2의 溶出溶媒에서는 1:2, 1:3의 system에서는 約 5倍였으나, 1:5, 1:10에서 約 23倍의 거의 같은 溶出量으로 가장 많은 증가를 보였고 1:7에서는 약 10倍의 溶出量이었다. 이 結果를 溶出速度가 빠르고 용출량이 많은 1:5, 1:7, 1:10의 SDS에서 관찰하면 30分에서의 總溶出量은 pH 7.2에서 보다 물과 pH 4.2에서 그 증가가 더 큰 것을 알 수 있다.

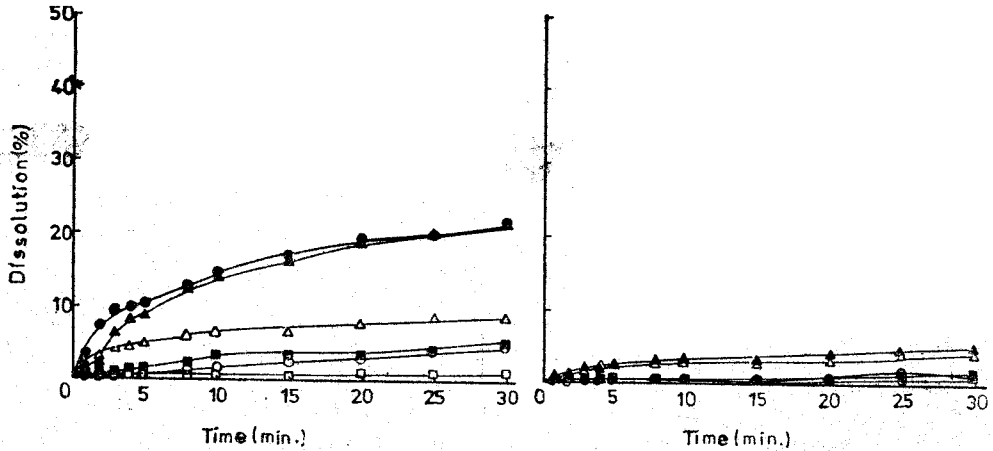


Figure 3a—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in pH 7.2. Key: ▲, drug-to-excipient ratio=1:10; △, 1:7; ●, 1:5; ○, 1:3; ■, 1:2; □, indomethacin powder only. All experiments were carried out in triplicate.

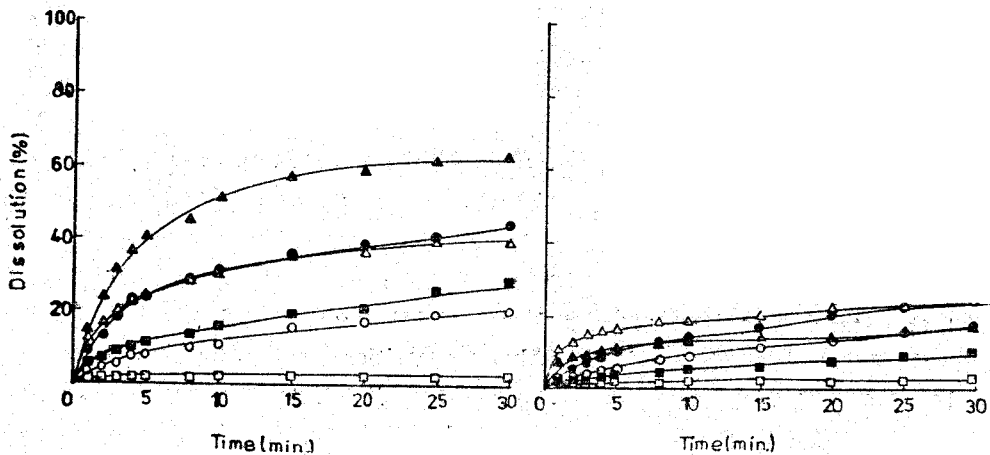


Figure 3b—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in water (pH about 6.0). [Key: ▲, drug-to-excipient ratio=1:10; △, 1:7; ●, 1:5; ○, 1:3; ■, 1:2; □, indomethacin powder only. All experiments were carried out in triplicate.

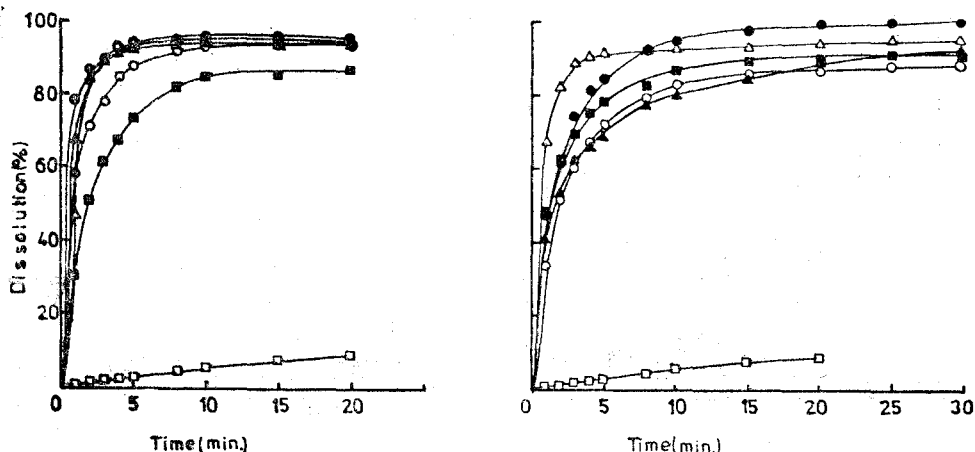


Figure 3c—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose (left) and potato starch (right) in pH 4.2. Key: ▲, drug-to-excipient ratio=1:10; △, 1:7; ●, 1:5; ○, 1:3; ■, 1:2; □, indomethacin powder only. All experiments were carried out in triplicate.

이상의 용출시험 결과에서 lactose system의 경우 pH 7.2에서의 용출속도는 1:10이 제일 빠르고 다음은 1:7, 1:5가 거의 같다. pH 4.2 용출용매에서는 1:5, 1:10이 거의 같이 빠르고 다음은 1:7의 순이다. 실제의 사용을 위해서, 市販 capsule劑와 同等한 크기의 1호 hard capsule에 indomethacin 50mg 相當量의 1:5, 1:7, 1:10 SD-IM을 증진해 본 결과 1:5만이 實用性이 있었다.

Beckmann의 dissolution testing system의 용출測定器로 測定한 용출速度 pattern은 Figure 4a, 4b와 같다.

Table II—Comparison of Cumulative Amount of Indomethacin Dissolved from SD Preparations of Indomethacin in Various Dissolution Medium at 30 Minutes (%)

Dissolution Medium	Control	Drug-to-Excipient Ratio									
		1:2		1:3		1:5		1:7		1:10	
		Lactose	Starch	Lactose	Starch	Lactose	Starch	Lactose	Starch	Lactose	Starch
pH. 7.2	8.95%	85.80	91.86	93.41	88.57	95.58	100.58	94.81	95.32	93.36	93.65
H ₂ O	2.45%	29.06	10.25	20.53	18.72	44.54	25.60	39.37	25.03	62.88	17.24
pH 4.2	0.93%	5.17	1.21	4.52	0.94	21.78	1.46	8.61	4.10	21.48	4.84

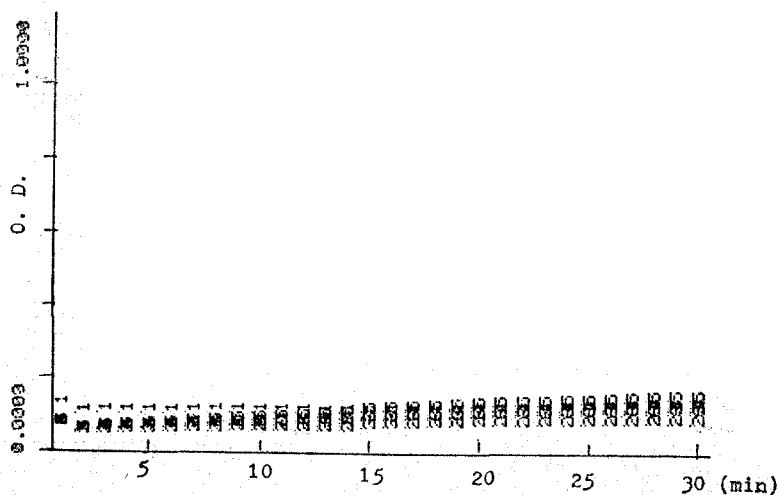


Figure 4a—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited on lactose in H_2O .
Key: 6, drug-to-excipient ratio=1:10; 5, 1:7; 4, 1:5; 3, 1:3; 2, 1:2; 1, control.

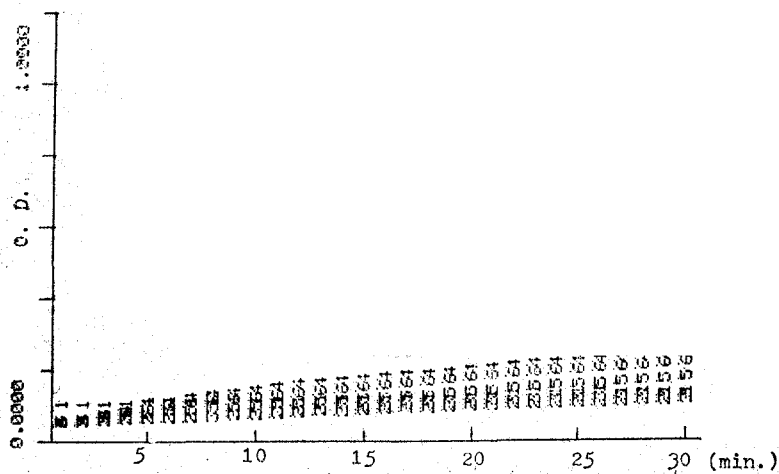


Figure 4b—Dissolution profiles of indomethacin solvent deposited, on potato starch in H_2O . Key: 6, drug-to-excipient ratio=1:10; 5, 1:7; 4, 1:5; 3, 1:3; 2, 1:2; 1, control.

이 Figure는 control의 總溶出量에 비해 增加가 가장 컸던 물에서의 溶出結果인데 lactose system이 starch system보다 우수한 것은 Erweka의 dissolution tester를 사용했을 때와 거의 같은 경향이다.

1:5비의 lactose system의 實用性을 더 追求하기 위하여 이것과 市販되고 있는 indomethacin capsule劑의 內容藥物과의 溶出 pattern을 比較한 結果는 figure 5, 6, 및 7과 같다.

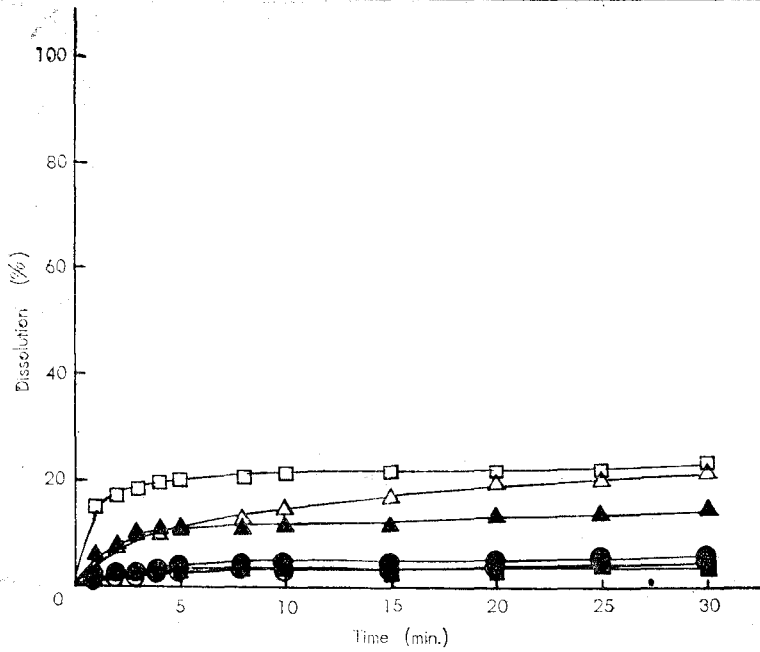


Figure 5—Dissolution profiles of indomethacin manufactured from pharmaceutical companies, in pH4.2.

Key: Δ , indomethacin solvent deposited on lactose (drug-to-excipient ratio =1:5); \blacktriangle , products of A pharmaceutical company; \circ , B Co.; \bullet , C Co.; \square , D Co.; \blacksquare , E Co.

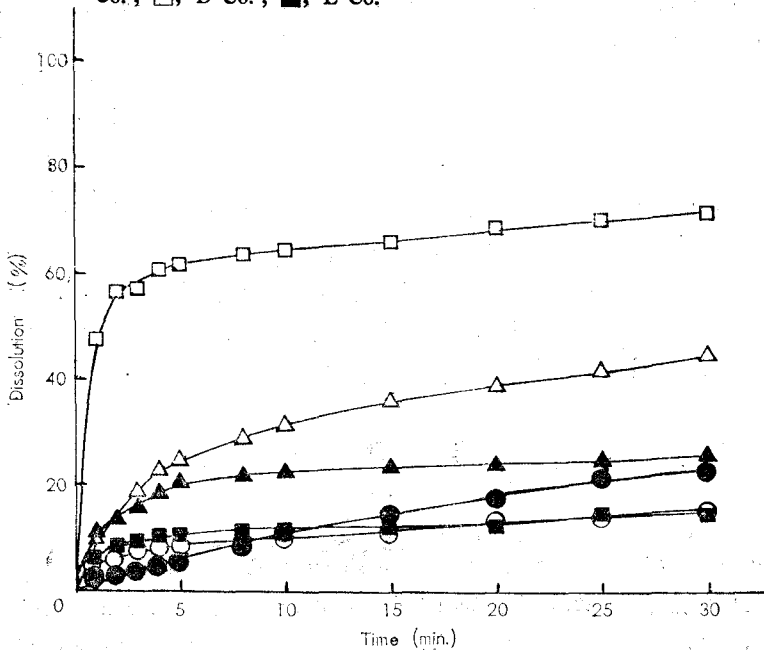


Figure 6—Dissolution profiles of indomethacin manufactured from pharmaceutical companies, in H₂O.

Key: Δ , indomethacin solvent deposited on lactose (drug-to-excipient ratio =1:5); \blacktriangle , products of A pharmaceutical company; \circ , B Co.; \bullet , C Co.; \square , D Co.; \blacksquare , E Co.

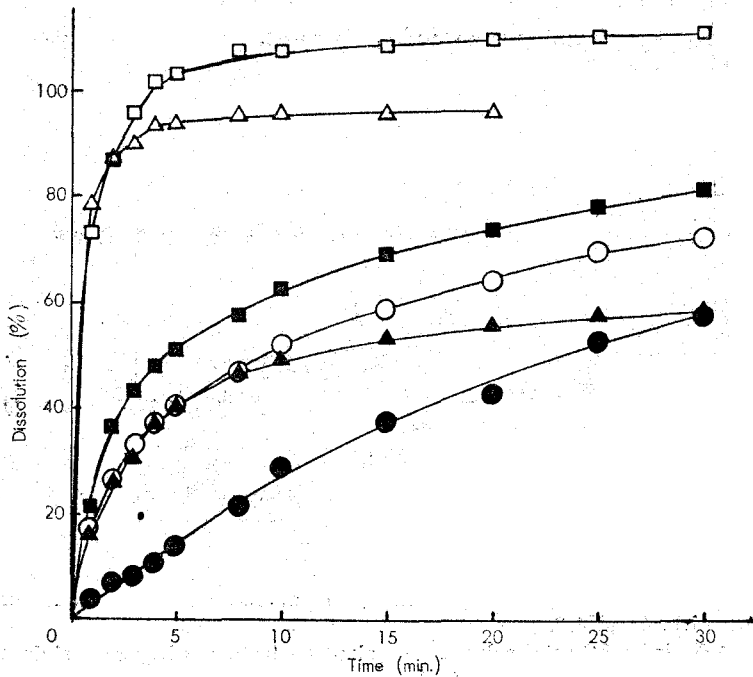


Figure 7—Dissolution profiles of indomethacin manufactured from pharmaceutical companies, in pH 7.2.

Key: Δ , indomethacin solvent deposited on lactose (drug-to-exciptent ratio = 1:5), \blacktriangle , products of A pharmaceutical company; \circ , B Co; \bullet , C Co.; \square , D Co; \blacksquare , E Co.

5個 市販製劑는 모두 溶出溶媒의 pH 變化에 따른 溶出 pattern은 거의 같은 경향을 나타내나 製品別에 따라 溶出에 큰 差異가 있음을 알 수 있다.

그 差異는 pH가 높아질 수록 커짐을 알 수 있으며 D maker의 製品은 SD-IM의 capsule劑보다 溶出速度가 더 빠른것을 알 수 있다. 이와같은 溶出速度의 差異는 indomethacin의 吸收도 製品에 따라 差異가 있을 수 있음을 나타내고 있는것으로 思料된다.

結 論

이상의 結果에서 얻은 結論은 다음과 같다.

- 1) Indomethacin의 SDS에서 賦形劑로써는 potato starch보다 lactose가 더 우수하다.
- 2) 30分을 기준으로 했을때 lactose system에서 control에 비해 溶出溶媒가 pH 4.2인 경우 溶出量이 1:2, 1:3에서는 約 5倍, 1:5, 1:10에서는 約 23倍 증가하였으며 溶出溶媒가 물인 경우에는 1:2, 1:3에서는 約 10倍이고 1:5, 1:7, 1:10에서는 16~25倍까지 증가하였다.
- 3) Indomethacin 50mg 相當量의 1:5, 1:7, 1:10의 SDS를 1호 Capsule에 충전할 때

는 1:5가 가장 적합하였다.

4) Indomethacin capsule의 市販品은 生産業所에 따라 溶出速度에 差異가 있으며 1個 製 品을 除外하고는 solvent deposition method로 lactose를 이용하여 1:5의 比率로 만든 solvent deposited preparation보다 溶出速度가 적었다.

感謝의 말씀

本研究를 함에 있어 적극협력 해주신 國立保健院 金吉洙 博士님께 感謝를 드립니다.

文 獻

- 1) A. A. Noyes and W. R. Whitney, *J. Amer. Chem. Soc.*, **19**, 930 (1897).
- 2) W. Z. Nernst, *Phys. Chem.*, **47**, 52 (1904).
- 3) K. Sekiguchi, and Obi, *N. Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
- 4) A. H., Goldberg, M. Gibaldi and J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1145 (1965).
- 5) *Ibid.*, **55**, 482 (1966).
- 6) *Ibid.*, **55**, 487 (1966).
- 7) A. H., Goldberg, M. Gibaldi, J. L. Kanig and M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 581 (1966).
- 8) T. Tachibana, and A. Nakamura, *Kolloid-Z. Polym.*, **203**, 130 (1965).
- 9) M. Mayersohn, and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323 (1966).
- 10) A. P., Simonelli, S. C. Mehta and W. I. Higuchi, *ibid.*, **58**, 538 (1969).
- 11) A. P., Simonelli, S. C. Mehta and W. I. Higuchi, presented to the APHA Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C. Meeting, Apr. 1970.
- 12) W. L. Chiou, and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 937 (1970).
- 13) W. L. Chiou, and S. Riegelman, to be published.
- 14) W. L. Chiou, and S. Riegelman, presented to the APHA Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C. Meeting, Apr. 1970.
- 15) J. B., Termansen, *Arch. Pharm. Chemi*, **66**, 1214 (1959).
- 16) D. C. Monkhouse, and J. L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1431 (1972).
- 17) D. C. Monkhouse, and J. L. Lach, *ibid.*, **61**, 1435 (1972).
- 18) H. E. Johansen, and K. Jensen, *Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed.*, **2**, 161 (1974).
- 19) 第十改正 日本藥局方解説書, pc-234 (1981), 日本公定協會版
- 20) USP XX, P. 400 (1980).